

## Estudo do metabolismo de alcaloides de folha de coca (*Erythroxylum coca*) pelo modelo *in vivo* Zebrafish (*Danio rerio*)

Geovana M. de L. Gomes<sup>1</sup> (IC)\*, Vanessa F. dos Santos<sup>1</sup> (PG), Gabriel R. A. Carneiro<sup>1</sup> (PG), Henrique M. G. Pereira<sup>1</sup> (PQ)

\*geovanamlgomes@gmail.com

<sup>1</sup> Laboratório Brasileiro de Controle de Dopagem (LBDC-LADETEC), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

Palavras Chave: Alcaloides, *Erythroxylum coca*, Cromatografia, Espectrometria de massas, Metabolismo, Zebrafish

### Introdução

A cocaína, um alcaloide com ação estimulante do sistema nervoso central, tem seu uso proibido para atletas pela Agência Mundial Antidopagem (WADA) em um período de até 12 horas antes da competição. O cloridrato de cocaína é um dos produtos da síntese que parte da folha de coca (*Erythroxylum coca*), sendo esta frequentemente utilizada na forma de chá em muitos países da América do Sul. A folha de coca é composta por diversos alcaloides, entre eles a cocaína (COC), a ecgonina metil éster (EME) e a benzoilecgonina (BE), presentes na cocaína manufaturada, além da Higrina (HIG) e da Cuscohigrina (CUS), ambas perdidas no processo de extração e purificação da cocaína a partir da folha<sup>1</sup>. Logo, a distinção entre o consumo de cocaína ou do chá de coca se torna relevante no contexto da ciência antidopagem, já que o uso do chá por atletas pode ser confundido com o consumo de cocaína em análises de rotina.

Na ciência antidopagem é fundamental obter informações sobre as vias metabólicas de agentes dopantes, assim como a identificação de possíveis metabólitos de fase I e II e biomarcadores, os quais podem auxiliar na configuração de um resultado analítico adverso<sup>2</sup>. No entanto, pesquisas que envolvem a avaliação do perfil metabólico em humanos podem enfrentar entraves éticos que dificultam o processo, criando a necessidade de estabelecimento de modelos alternativos para a avaliação do metabolismo de fármacos<sup>3</sup>. O modelo *in vivo* Zebrafish (*Danio rerio*) tem se mostrado promissor no estudo do metabolismo de agentes dopantes e no mapeamento de possíveis alvos analíticos de diversas classes de substâncias devido à grande similaridade enzimática que este apresenta com os humanos<sup>4</sup>. Neste trabalho, um material de referência de cocaína e um extrato de folha de coca foram estudados utilizando o modelo Zebrafish, a fim de avaliar a formação de biomarcadores que possibilitem a distinção entre o consumo de cocaína e de chá de coca.

### Resultados e Discussão

De forma a monitorar a presença dos alcaloides HIG e CUS em material de referência de cocaína e na

água do tanque contendo peixes Zebrafish após a administração deste material, análises foram realizadas por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) e por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência acoplada a Espectrometria de Massas de Alta Resolução (CLUE-EMAR). Os alcaloides da classe das ecgoninas (EME e BE) foram identificados nas replicatas de água do tanque, bem como na análise do material de referência de cocaína. Os alcaloides HIG e CUS, como esperado, foram observados apenas nas análises do extrato da folha de coca, informação utilizada para a otimização das condições de extração dos alcaloides. Uma estimativa de concentração de cocaína no extrato de folha de coca também foi realizada por CG-EM e CLUE-EMAR para a determinação da concentração que deveria ser administrada ao tanque contendo os peixes Zebrafish, levando em conta que a quantidade de droga administrada não deve causar estresse excessivo ou morte dos peixes durante o experimento.

### Conclusões

Análises por CG-EM e CLUE-EMAR do material de referência de cocaína e da água do tanque contendo peixes Zebrafish confirmaram a ausência dos alcaloides HIG e CUS, perdidos durante o processo de síntese da cocaína. Estes foram observados apenas nas análises do extrato de folha de coca, as quais permitiram a realização de uma estimativa da concentração de cocaína neste extrato para garantir um experimento sem estresse excessivo ou morte dos peixes. Atletas devem estar cientes do risco do consumo de chá de coca, sendo este *per si*, também proibido pela WADA.

### Agradecimentos

Ao professor Cláudio Cerqueira Lopes (IQ-UFRJ), à ABCD, à FUJB e ao CNPq.

<sup>1</sup> Rubio C., et al. *Forensic Sci Int.* **2013**, 227, 60-63.

<sup>2</sup> Badoud, F., et al. *Forensic Sci. Int.* **2011**, 213, 49-61.

<sup>3</sup> Thevis, M., et al. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* **2014**, 101, 66-83.

<sup>4</sup> Sardela, V. F., et al. *Drug Testing and Analysis.* **2018**, 10, 1657-1669.